

VU Research Portal

Optimizing Patient Selection in Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early Stage NSCLC through Comparative Effectiveness Research

Louie, A.V.

2016

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Louie, A. V. (2016). *Optimizing Patient Selection in Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early Stage NSCLC through Comparative Effectiveness Research*. [PhD-Thesis – Research external, graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

SAMENVATTING

Dit proefschrift behandelt diverse aspecten van stereotactische radiotherapie, of ‘stereotactic ablative radiotherapy (SABR)’, bij de behandeling van patiënten met een vroeg stadium niet-kleincellig longcarcinoom (ES-NSCLC).

Hoofdstuk 2 beschrijft een Markov-model waarin “best supportive care” wordt vergeleken met SABR bij ES-NSCLC. Op basis van data van diverse bronnen werd aangetoond dat SABR van voordeel is bij alle onderzochte patiëntengroepen, inclusief patiënten op hoge leeftijd en met COPD.

In **Hoofdstuk 3** wordt ingegaan op een veelvoorkomend klinisch dilemma, namelijk de vraag wanneer een biopsie nodig is voor de behandeling met SABR van een solitaire longlaesie die verdacht is voor ES-NSCLC. Voor ES-NSCLC patiënten die een operatie zullen ondergaan, wordt op basis modelmatige studies een kans op maligniteit van 65% of hoger aangehouden. Wij hebben een soortgelijke methodologie toegepast voor SABR en vonden dat een kans op maligniteit van 85% of hoger robuuste data leverde voor een groot aantal aannames.

Met de komst van CT screening zal het aantal ontdekte kleine longlaesies toenemen. **Hoofdstuk 4** besteed aandacht aan klinische -, dosimetrische - en beeldgestuurde overwegingen bij de behandeling van sub-centimeter laesies d.m.v. SABR, als alternatief voor chirurgie. Een belangrijke bevinding van deze studie was, dat bij kleine perifere longlaesies met zogenaamd ‘ground glass’ aspecten in een gebied emphysemateus longweefsel, de berekende dosis van SABR 20-25% kan afwijken wanneer geen accurate algoritmes in het treatment planningsysteem worden gebruikt.

Hoofdstuk 5 en 6 gaan in op overwegingen rond ‘survivorship’ bij patiënten die eerder voor een tumor in het hoofd-hals gebied (HNSCC) zijn behandeld en ES-NSCLC als tweede primaire tumor ontwikkelen. Hoewel er een kans bestaat dat er sommige laesies solitaire metastasen van HNSCC zijn en geen nieuwe ES-NSCLC, vonden we dat een radicale behandeling met chirurgie of SABR in beide gevallen aangewezen is. Door gebruik te maken van data in de Nederlandse Kanker Registratie toonden

wij aan dat met moderne radiotherapie (inclusief SABR), vergelijkbare resultaten als met chirurgie mogelijk zijn.

Hoofdstuk 7 betreft de eerste gepubliceerde longkanker applicatie van het zgn. Canadian Research Management Model (CRMM). Dit is een microsimulatie-hulpmiddel dat wordt gebruikt om de impact van nieuwe kankerbehandelingen in de Canadese populatie te meten. Wij vonden met dit model dat het gebruik SABR bij ES-NSCLC zal leiden tot een significante besparing in kosten en toename van de overleving. Hoewel SABR kosteneffectief was vergeleken met een sublobaire resectie, conventionele radiotherapie en ‘best supportive care’, was, gebaseerd op de aannames in het model, lobectomie het meest kosteneffectief voor operabele patiënten.

In **Hoofdstuk 8**, hebben wij een Markov-model gebouwd om het beloop van verschillende categorieën ES-NSCLC patiënten (gestratificeerd voor rookgewoontes, leeftijd en geslacht) te onderzoeken bij behandeling met chirurgie of SABR. Het model werd gebouwd in een periode waarin de gerandomiseerde studies ROSEL en STARS, waarin chirurgie en SABR werden vergeleken, nog open waren. Wij vonden dat chirurgie (lobectomie) werd verkozen boven SABR, hoewel dit sterk afhankelijk was van aannames voor verschillen in “utility” (0.18) en kans op overlijden door de behandeling (~3%). Dit laatste is vooral van belang daar diverse latere studies hebben aangetoond dat de kans op overlijden door de behandeling een belangrijke verklaring kan zijn voor de geringe verschillen tussen chirurgie en SABR in lange termijn overleving, een fenomeen dat wel het ‘*head-start effect*’ wordt genoemd.

Terwijl de meeste studies waarin chirurgie en SABR zijn vergeleken de nadruk hebben gelegd op (verschillen in) overleving, zijn wij in **Hoofdstuk 9 en 10** ingegaan op de kwaliteit van leven (quality of life (QoL)). In een systematisch literatuuronderzoek, werden 9 SABR QoL studies gevonden. In de meeste studies werd geen klinisch significante verandering in QoL na SABR gezien. Twee studies lieten een significant verslechtering zien in vermoeidheid en kortademigheid en een studie toonde een significante verbetering in emotioneel functioneren. Hierna werd in een verkennende analyse van QoL en indirecte kosten gedaan op basis van data uit de ROSEL studie, waarin chirurgie en SABR werden

vergeleken. Hoewel de studiegrootte gering was (22 patiënten), vonden wij dat SABR geprefereerd werd wat betreft algehele QoL en indirecte kosten.

Hoofdstuk 11 beschrijft de ontwikkeling van een nomogram voor de overleving van ES-NSCLC patiënten die zijn behandeld met SABR. Dit nomogram is vervolgens intern en extern gevalideerd en inmiddels voor klinisch gebruik beschikbaar via www.predictcancer.org. Op basis van tumor grootte, leeftijd, WHO performance status, rookgewoonten en de Charlson comorbidity index, kan de prognose worden berekend.

In **Hoofdstuk 12** wordt een gecombineerde analyse van twee gerandomiseerde studies (STARS en ROSEL) waarin SABR en chirurgie bij patiënten met ES-NSCLC worden vergeleken. Beide studies werden voortijdig afgebroken door een te gering aantal patiënten dat deelnam aan de studies. In totaal werden 58 patiënten gerandomiseerd. Hoewel de overleving na 3 jaar beter was voor de patiënten die met SABR waren (95% vs. 79%, log rank $p = 0.037$), was dit verschil niet statistisch significant in een Cox's proportional hazards model (HR 0.14, 95% CI 0.017-1.190). Desalniettemin ondersteunen de resultaten van deze gecombineerde analyse gelijkwaardigheid van de beide behandelmodaliteiten, wat in verdere gerandomiseerde trials wordt onderzocht.

Hoofdstuk 13 is verschenen als editorial bij een analyse gebaseerd op de Amerikaanse SEER database, naar de betekenis van SABR als een alternatief voor de gouden standaard behandeling (chirurgie) bij ES-NSCLC.

In **Hoofdstuk 14** wordt een overzicht gegeven van nieuwe ontwikkelingen, controverses en prioriteiten voor verder onderzoek op het gebied van ES-NSCLC.

Hoofdstuk 15 is, voor zover ons bekend, het eerste systematische review naar alle literatuur op het gebied van kosteneffectiviteit en cost-utility onderzoek in de radiotherapie. In totaal werden 102 studies geïdentificeerd en beoordeeld aan de hand van de Consolidate Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) richtlijn. Deze richtlijn dient als checklist voor de belangrijkste onderdelen van elke studie op het gebied van gezondheidseconomie. Wij zagen dat de kwaliteit van de studies in de loop der tijd was toegenomen, maar het is nog de vraag of deze verbeteringen zich ook vertalen in een meer efficiënt gebruik en bekostiging van radiotherapeutische zorg.

De **Hoofdstukken 16 tot en met 20** bestaan uit 'letters to the editor' betreffende i) het Markov model in hoofdstuk 8, ii) het debat over chirurgie versus SABR, iii) het nut van CT surveillance na een radicale behandeling van longkanker, iv) de rol van sublobaire resectie versus SABR en v) de rol van radiofrequency-ablation (RFA) versus SABR bij ES-NSCLC.

Het proefschrift eindigt met **Hoofdstuk 21** waarin nieuwe gerandomiseerde studies rond chirurgie en SABR en belangrijke andere terreinen van verder onderzoek bij ES-NSCLC worden besproken.